

DIE BEZIEHUNG VON CALCIUM, NATRIUM UND
KALIUM ZUR INOTROPEN THEOPHYLLINWIRKUNG

Elisabeth de Yazikof verh. Meinertz

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

DIE BEZIEHUNG VON CALCIUM, NATRIUM UND
KALIUM ZUR INOTROPEN THEOPHYLLINWIRKUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Elisabeth de Yazikof verh. Meinertz

aus

Nizza

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. P. Klein
Referent: Prof. Dr. H. Scholz
Korreferent: Prof. Dr. K.J. Netter

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I · RUF 0 61 32 / 57 11



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methode	4
1. Präparate	4
2. Lösungen und Substanzen	4
3. Versuchsablauf	6
4. Auswertung	6
C. Ergebnisse	8
1. Wirkung von Theophyllin in normaler Tyrodelösung	8
1.1. Unterschied zwischen "therapeutischen" und "toxischen" Theophyllinkonzentrationen	8
1.2. Zeitlicher Verlauf der Theophyllinwirkung	10
2. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$	10
3. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Na]_e$	15
4. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[K]_e$	17
5. Wirkung von Theophyllin nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit Reserpin	19
D. Diskussion	22
1. Wirkung von Theophyllin in normaler Tyrodelösung	22
2. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$	24
3. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Na]_e$ und der $[K]_e$	25
4. Wirkung von Theophyllin nach Vorbehandlung mit Reserpin	26
E. Zusammenfassung	29
F. Literaturverzeichnis	31

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

=====

TG	:	Trockengewicht
g	:	Gramm
M, mM	:	molar = Mol/l, millimolar = mM/l
ml	:	Milliliter
min	:	Minute
Hz	:	Hertz = Impulse/Sekunde
GV	:	Gesamtverkürzung
$[Ca]_i$	:	intrazelluläre Konzentration an freien, kontraktionswirksamen Ca-Ionen
$[Ca]_e$	:	extrazelluläre Ca-Ionenkonzentration
$[Na]_e$	:	extrazelluläre Na-Ionenkonzentration
$[K]_e$	:	extrazelluläre K-Ionenkonzentration
"K"	:	Kontraktur

A. EINLEITUNG

=====

Am Herzen verstärken Xanthinderivate wie Coffein und Theophyllin die Kontraktionskraft (Lit. s. NAYLER, 1965; 1967; KUKOVETZ u. PÖCH, 1969) und führen in höheren Konzentrationen zu Kontrakturen (NAYLER, 1963; PRICE u. NAYLER, 1967; BECHTOLD u. SCHOLZ, 1971). Man darf annehmen, daß die genannten Substanzen ihre Wirkungen am Herzen dadurch ausüben, daß sie die Menge an freien Ca-Ionen ($[Ca]_i$) in der Herzmuskelzelle erhöhen. Als Ursache für eine solche Zunahme der $[Ca]_i$ sind folgende Mechanismen denkbar (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969): Zunahme des Ca^{++} -Einstroms aus dem Extrazellulärraum in Ruhe oder während der Erregung, Hemmung des Ca^{++} -Ausstroms aus der Zelle sowie Freisetzung von Ca^{++} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und/oder anderen intrazellulären Bindungsstellen oder Hemmung der Ca^{++} -Aufnahme in diese Strukturen.

Weitgehend Einigkeit besteht darüber, daß diese Zunahme der $[Ca]_i$ bei der Methylxanthin-Kontraktur dadurch zustande kommt, daß diese Substanzen die Nettoaufnahme von Ca^{++} in die Strukturen des SR oder andere intrazelluläre Bindungsstellen hemmen (NAYLER u. HASKER, 1966; WEBER, 1968; WEBER u. HERZ, 1969; PRETORIUS et al., 1969). Weniger klar läßt sich jedoch die Frage beantworten, auf welche Weise die genannten Xanthinderivate die für die Steigerung der Kontraktionskraft, also für den positiv inotropen Effekt notwendige Erhöhung der $[Ca]_i$ hervorrufen.

Für die positiv inotrope Wirkung der Katecholamine konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß diese den Ca^{++} -Einstrom während des Aktionspotentials verstärken (REUTER, 1965; 1967; VASSORT et al., 1969). Dafür, daß auch beim Zustandekommen des positiv inotropen Effekts der Methylxanthine ein derartiger Wirkungsmechanismus von Bedeutung ist, spricht folgender Befund: Zweiwertige Mangan-Ionen (Mn^{++}), die den Ca^{++} -Einstrom am Herzen während der Erregung hemmen (HAGIWARA u. NAKAJIMA, 1966; CORABOEUF u. VASSORT, 1967; ROUGIER et al., 1968; 1969) schwächen nicht nur die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, sondern auch die von Theophyllin ab (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969). Letztgenannte Autoren hatten auf Grund ihrer mit Mn^{++} erhaltenen Befunde die Hypothese aufgestellt, daß nicht nur Katecholamine, sondern auch Xanthinderivate ihre positiv inotrope Wirkung über eine Steigerung des Ca^{++} -Einstroms während der Erregung hervorrufen.

In der folgenden Arbeit sollte daher versucht werden, die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen weiter zu charakterisieren und mit der Adrenalinwirkung zu vergleichen. Insbesondere sollte geprüft werden, ob sich die kontraktionskraftsteigernde Theophyllinwirkung hinsichtlich ihrer Beeinflußbarkeit durch die extrazelluläre Ca^{++} -, K^+ - und Na^+ -Konzentration ähnlich wie die von Adrenalin verhält. Für Adrenalin ist charakteristisch, daß es bei niedrigen $[\text{Ca}]_e$ relativ stärker wirksam ist als bei höheren, daß seine Wirkung aber - im Gegensatz zur Herzglykosidwirkung - unabhängig von der äußeren Na^+ - und K^+ -Konzentration ist

(REITER, 1963; REITER u. SCHÜBER, 1965; REITER et al., 1966).

Zusätzlich sollte in diesen Untersuchungen ausgeschlossen werden, daß mögliche Parallelen zwischen Theophyllin und Adrenalin auf einer durch Theophyllin verursachten Freisetzung endogener Katecholamine beruhen.

B. METHODE

=====

1. Präparate

Die Versuche wurden an isolierten linken Vorhöfen von 350-450 g schweren Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, die bei handelsüblichem Trockenfutter (Altromin) und Leitungswasser ad libitum gehalten wurden, durchgeführt. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet, aus den Karotiden entblutet und die Herzen möglichst schnell exzidiert. Die Vorhöfe wurden in einer mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) begasten Tyrodelösung von Zimmertemperatur präpariert, zwischen Platinelektroden mittels dünner Seidenfäden befestigt und in einem 70 ml fassenden Organbad, dessen Inhalt innerhalb von 1 Sekunde gewechselt werden konnte, suspendiert.

Die elektrische Reizung erfolgte mit Rechteckimpulsen (Grass Reizgerät S6; Reizdauer 3 msec; doppelte Schwellenstromstärke) mit einer Frequenz von 3 Hz. Die Kontraktionskraft wurde unter isometrischen Bedingungen über Dehnungsmeßstreifen (Grass Ft 03) auf Direktschreibern (Hellige Helco Scriptor) registriert. Die Vorspannung der Präparate betrug 1,0 g.

2. Lösungen und Substanzen

Die Temperatur der Badflüssigkeit betrug bei allen Versuchen 35°C. Sämtliche Badlösungen wurden mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) begast. Die Zusammensetzung der Badlösungen zeigt Tab. 1. Die [Ca]_e (Abb. 3 und 4) und die [K]_e (Abb. 6) wurden mit CaCl₂ bzw. KCl

zwischen 0 und 7,2 mM bzw. 4,05 und 8,1 mM ohne osmotischen Ausgleich variiert. Na^+ -arme Lösungen (Abb. 5) enthielten statt Natriumchlorid Saccharose oder Cholinchlorid. Von Theophyllin (Theophyllin wasserfrei D.A.B. 7; C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim) wurde unter Erwärmen mit den jeweiligen Versuchslösungen eine Stammlösung von 10^{-2} g/ml hergestellt, die der Badlösung direkt zugesetzt wurde.

Tabelle 1:

Zusammensetzung der Lösungen (mM). Die $[\text{Ca}]_e$ der normalen Tyrodelösung betrug 1,8 mM. Lösungen mit Cholinchlorid enthielten zusätzlich $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml Atropinsulfat.

	NaCl	Saccharose Cholinchlorid	KCl	MgCl ₂	NaH ₂ PO ₄	NaHCO ₃	Glucose
1. Tyrode- lösung	136,9	-	5,4	1,05	0,42	11,9	5,5
2. Tyrode- lösung mit 50% Na	62,3	$\frac{149,2}{74,6}$	5,4	1,05	0,42	11,9	5,5

3. Versuchsablauf

Vor Versuchsbeginn wurden die Präparate mindestens 30 min schlagend in Tyrodelösung äquilibriert. Die Theophyllin-Konzentrationswirkungsbeziehungen, die in den Abbildungen 4, 5 und 6 dargestellt sind, wurden kumulativ gewonnen, d.h. durch schrittweise Erhöhung der Konzentration auf die angegebenen Werte. Die Einwirkzeit betrug bei jeder Konzentration 5 min. Bei den in den Abb. 1 und 3 dargestellten Versuchen wurde Theophyllin nach jedem Effekt 15 min lang mit normaler Tyrodelösung (Abb. 1) bzw. Tyrodelösung mit je nach Fragestellung veränderter $[Ca]_e$ (Abb. 3) ausgespült. Bei den in den Abbildungen 1-3 dargestellten Versuchen wurden alle Effekte am gleichen Präparat ausgeführt; bei den in den Abbildungen 4, 5 und 6 und der Tabelle 2 gezeigten Ergebnissen wurden für jede Theophyllin-Konzentrationswirkungsbeziehung neue Vorhöfe verwendet.

4. Auswertung

Die Kontraktionskraft der Vorhöfe wurde unmittelbar vor und jeweils 5 min nach Theophyllinzugabe ausgemessen. Die durch Theophyllin bewirkten Effekte werden in der Regel als absolute Änderung der Kontraktionskraft in g/g Trockengewicht (Δ g/g TG) angegeben. Auf die Vorteile dieser Auswertung im Vergleich zur prozentualen Auswertung ist in der Literatur mehrfach hingewiesen worden (MEINERTZ u. SCHOLZ, 1969; STRUBELT et al., 1970). In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich jedoch auch bei relativer Auswertung der Meßwerte (als Änderung gegenüber Kontrollen in %) keine

abweichenden Ergebnisse (Ausnahme s. Abb. 3).

Das Auftreten von Kontrakturen wird in den Abbildungen mit "K" bezeichnet. Quantitative Angaben im Zusammenhang mit Kontrakturen erfolgen als g/g TG oder als Prozent der Gesamtverkürzung ($GV = \text{Kontraktionskraft} + \text{Kontraktur} = 100\%$).

Bei der statistischen Analyse wurde für jede Versuchsbedingung das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und der zugehörige Standardfehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) berechnet. Um Unterschiede zwischen den erhaltenen Mittelwerten auf Signifikanz zu prüfen, wurde im allgemeinen der t-Test für Mittelwertsdifferenzen verwendet. Die Signifikanzberechnung bei den Kurven in den Abbildungen 4, 5 und 6 erfolgte mittels dreifach klassifizierter Varianzanalyse. P-Werte über 0,05 wurden als statistisch nicht signifikant (n.s.) angesehen.

C. ERGEBNISSE

=====

1. Wirkung von Theophyllin in normaler Tyrodelösung

1.1. Unterschied zwischen "therapeutischen" und "toxischen" Theophyllinkonzentrationen

Zunächst wurde der Einfluß von Theophyllin (10^{-5} - $3 \cdot 10^{-3}$ g/ml) auf die Kontraktionskraft der Vorhofspräparate in normaler Tyrodelösung ($[Ca]_e$ 1,8 mM) untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 1 dargestellt. Man sieht, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin bei einer Konzentration von etwa 10^{-5} g/ml begann, bei $4 - 5 \cdot 10^{-5}$ g/ml halbmaximal und bei $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml maximal war. Eine weitere Erhöhung der Theophyllinkonzentration führte zu einer Wiederabnahme des positiv inotropen Effektes. So war die nach 10^{-3} g/ml erhaltene Steigerung der Kontraktionskraft nur noch halbmaximal, während $3 \cdot 10^{-3}$ g/ml sogar negativ inotrop wirkten. Diese Verminderung der positiv inotropen Wirkung bzw. der negativ inotrope Effekt ($3 \cdot 10^{-3}$ g/ml) von Theophyllin beruhte zum Teil darauf, daß sich etwa 1-3 Minuten nach Substanzzugabe Kontrakturen ausbildeten. Diese Kontrakturen machten in dieser Versuchsreihe im Mittel 4,9 (10^{-3} g/ml) und 27,9% ($3 \cdot 10^{-3}$ g/ml) der Gesamtverkürzung aus. Im folgenden werden Theophyllinkonzentrationen, die zu Kontrakturen und/oder Arrhythmien führten, als "toxische" und solche, die ausschließlich positiv inotrop wirksam waren, als "therapeutische" Konzentrationen bezeichnet. Sowohl die therapeutischen als auch die toxischen Theophyllineffekte waren durch Spülen der Präparate in normaler Tyrodelösung innerhalb von 15-30 min vollständig reversibel.

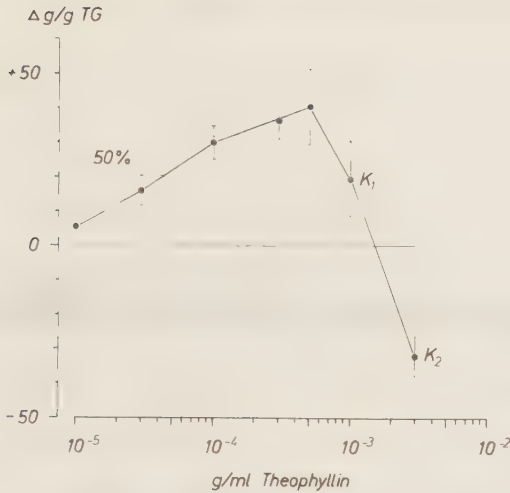


Abb. 1

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhöfe. Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft gegenüber den Kontrollen in g/g TG ($\Delta g/g TG$) gemessen 5 min nach Zugabe von Theophyllin.

Abszisse: Theophyllinkonzentrationen in g/ml, log. Maßstab.

$[Ca]_e$ 1,8 mM. N = 7. Ausgangskraft vor Substanzzugabe: $84,2 \pm 21,5$ g/g TG. Kontraktionen K_1 und K_2 (in % der GV): $4,9 \pm 1,7$ (K_1); $27,9 \pm 5,2$ (K_2).

1.2. Zeitlicher Verlauf der Theophyllinwirkung

Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Verlauf einer therapeutischen Theophyllinkonzentration ($5 \cdot 10^{-4}$ g/ml) während 60 min. Aus ihr geht hervor, daß die Wirkung von Theophyllin sofort nach Substanzzugabe einsetzte und innerhalb von 1-2 min ein Maximum erreichte. Man sieht weiterhin, daß die kontraktionskraftsteigernde Wirkung von Theophyllin nicht ganz konstant blieb, sondern innerhalb von 60 min allmählich wieder etwas abnahm. Die Wiederabnahme der Kontraktionskraft nach Durchlaufen des Wirkungsmaximums war bei höheren Theophyllinkonzentrationen deutlich stärker ausgeprägt. Wegen dieses besonderen zeitlichen Verlaufes der Theophyllinwirkung wurden die den Konzentrationswirkungskurven in Abb. 1 und allen folgenden Abbildungen zugrunde liegenden Werte nicht im Maximum, sondern nach einer Theophyllineinwirkzeit von 5 min ausgemessen.

2. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$

Die Abhängigkeit der inotropen Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$ (0,45 - 7,2 mM) ist in Abbildung 3 dargestellt. Für diese Versuchsserie wurde eine Theophyllinkonzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml gewählt; das ist eine Konzentration, die in normaler Tyrodelösung maximal positiv inotrop wirksam war, ohne eine Kontraktur hervorzurufen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abbildung 3 auf drei verschiedene Arten wiedergegeben. Während der untere Teil der Abbildung

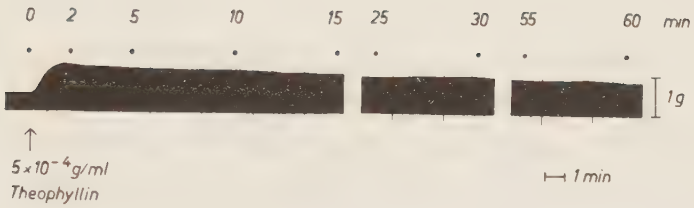


Abb. 2

Zeitlicher Verlauf der Wirkung von Theophyllin ($5 \cdot 10^{-4} \text{ g/ml}$;
 Zugabe bei $\uparrow$) bei einem elektrisch gereizten linken Meer-
 schweinchenvorhof. $[\text{Ca}]_e$ 1,8 mM. Über den Kurvenausschnitten
 sind die zugehörigen Zeiten der Theophyllinwirkung in min ange-
 geben.

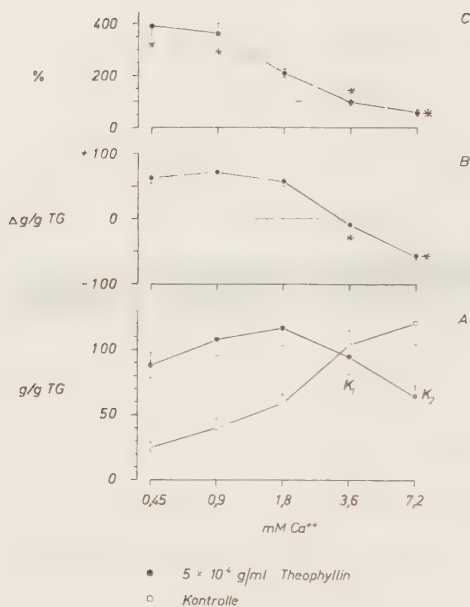


Abb. 3

Wirkung von Theophyllin ($5 \cdot 10^{-4}$ g/ml) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhöfe bei verschiedenen $[\text{Ca}]_e$ (Abszisse; log. Maßstab). Ordinate A: Kontraktionskraft mit und ohne Theophyllin in g/g TG. Ordinate B: Absolute Änderung der Kontraktionskraft nach Theophyllin in Δ g/g TG. Ordinate C: Kontraktionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen, Kontrolle = 100%. * in B und C bedeutet einen signifikanten Unterschied gegenüber den bei 1,8 mM Ca^{++} gemessenen Werten. Kontraktionen K_1 und K_2 (in % der GV): $18,9 \pm 3,7$ (K_1); $44,3 \pm 3,2$ (K_2). $N = 12$.

die Kontraktionskraft der Präparate in Abhängigkeit von der $[Ca]_e$ mit und ohne Theophyllin unter Einbeziehung der Ausgangslage zeigt, ist in Abbildung 5 B und C die durch Theophyllin bewirkte absolute (in Δ g/g TG) und relative (in % der Kontrollen, Kontrolle = 100%) Änderung der Kontraktionskraft dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, daß Theophyllin im Bereich zwischen 0,45 und 1,8 mM Ca^{++} , also bei erniedrigter und normaler $[Ca]_e$, positiv inotrop wirkte. Die Ca^{++} -Konzentrationswirkungskurve wurde bei diesen Ca^{++} -Konzentrationen durch $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml Theophyllin etwa parallel nach links verschoben. Dementsprechend war die absolute Zunahme der Kontraktionskraft zwischen 0,45 und 1,8 mM Ca^{++} etwa gleich groß. Wegen der bei niedriger Ca^{++} -Konzentration geringeren Ausgangslage fand sich hier bei relativer Auswertung eine signifikant größere Steigerung der Kontraktionskraft als bei 1,8 mM Ca^{++} . Bei 3,6 und 7,2 mM Ca^{++} wirkte Theophyllin nicht mehr positiv bzw. negativ inotrop. Unter beiden Bedingungen kam es schon bei dieser Theophyllinkonzentration zu deutlichen Kontrakturen. Diese machten nach einer 5 minütigen Einwirkzeit von Theophyllin im Mittel 18,9 (K_1) bzw. 44,3 (K_2) % der Gesamtverkürzung aus.

In einer weiteren Versuchsserie wurde der Einfluß der $[Ca]_e$ auf die positiv inotrope Wirkung von verschiedenen Theophyllinkonzentrationen geprüft. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 4 dargestellt. Es zeigte sich, daß Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml) bei normaler und erniedrigter $[Ca]_e$ positiv inotrope Effekte hervorrief. Bei erhöhter $[Ca]_e$ (3,6 - 7,2 mM) dagegen bewirkten niedrige

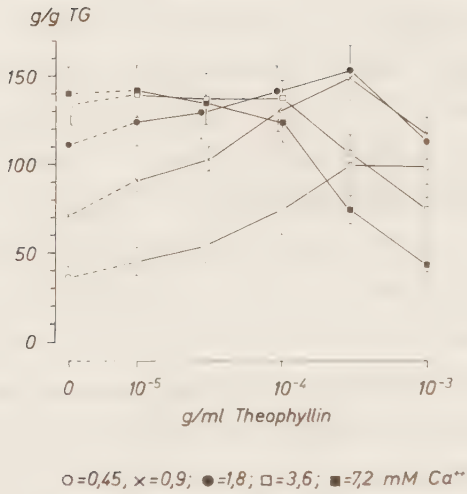


Abb. 4

Wirkung von Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml; Abszisse; log. Maßstab) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter linker Meer-schweinchenvorhöfe bei verschiedener $[Ca]_e$ (0,45 - 7,2 mM).

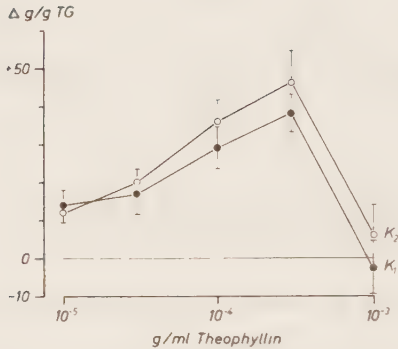
Ordinate: Kontraktionskraft in g/g TG. Kumulative Dosierung.

N = je 11 bis 18.

Theophyllinkonzentrationen keine Veränderung, höhere dagegen eine Abnahme der Kontraktionskraft (Abb. 4). Kontrakturen traten bei diesen Versuchen unter den Bedingungen auf, unter denen Theophyllin negativ inotrop wirkte. Demzufolge bestand auch hier eine Parallelität zwischen dem Auftreten von negativ inotropen Effekten und Kontraktur.

3. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Na]_e$

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde geprüft, ob die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin von der Natriumkonzentration der Extrazellulärflüssigkeit ($[Na]_e$) beeinflusst wird. Dazu wurden Konzentrationswirkungskurven von Theophyllin bei zwei verschiedenen $[Na]_e$ (149,2 mM = 100% und 74,6 mM = 50%; osmotischer Ausgleich mit Saccharose) registriert. Die $[Ca]_e$ betrug bei 100% Na^+ 1,8 mM; sie wurde bei 50% Na^+ auf 0,45 mM erniedrigt. Durch diese Maßnahme wurde erreicht, daß das Verhältnis $[Ca]_e/[Na]_e^2$ mit $0,81 \cdot 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$ und damit auch die Kontraktionskraft der unbehandelten Vorhöfe unter beiden Bedingungen gleich war (vgl. REITER, 1963; REITER und SCHÖBER, 1965). Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 5 dargestellt. Aus ihr geht hervor, daß die unter beiden Versuchsbedingungen mit Theophyllin ($10^{-5} - 10^{-3} \text{ g/ml}$) erhaltenen Konzentrationswirkungskurven einen ganz ähnlichen Verlauf zeigen und daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch Erniedrigung der $[Na]_e$ nicht abgeschwächt wird. Daraus kann geschlossen werden, daß - vorausgesetzt das Verhältnis $[Ca]_e/[Na]_e^2$ bleibt unverändert - die Theophyllinwirkung unabhängig von der $[Na]_e$ ist.



● 149,2 mM Na⁺ ; 1,8 mM Ca⁺⁺ → 0,81 · 10⁻⁶ mM² $\frac{[Ca]_e}{[Na]_e^2}$
 ○ 74,6 mM Na⁺ , 0,45 mM Ca⁺⁺ → 0,81

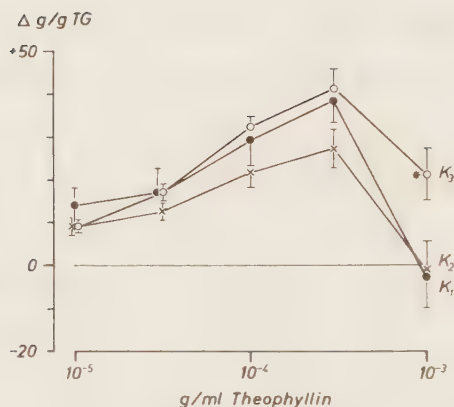
Abb. 5

Wirkung von Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml; Abszisse; log. Maßstab) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhöfe bei zwei verschiedenen $[Na]_e$, aber gleichem Verhältnis $\frac{[Ca]_e}{[Na]_e^2}$. Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber den Kontrollen in Δ g/g TG. Ausgangskraft (g/g TG): $93,6 \pm 9,3$ (●) und $96,7 \pm 6,5$ (○). Osmotischer Ausgleich bei 0 mit Saccharose. Kontraktionen K₁ und K₂ (in % der GV): $11,2 \pm 1,3$ (K₁); $9,3 \pm 2,4$ (K₂). N = je 12. Kumulative Dosierung.

4. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[K]_e$

Zur weiteren Charakterisierung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin wurde geprüft, ob diese durch Änderung der Kaliumkonzentration der Extrazellulärflüssigkeit ($[K]_e$) beeinflusst wird.

Die $[K]_e$ wurde im Bereich zwischen 4,05 und 8,1 mM variiert. Theophyllin wurde wie in der vorangegangenen Versuchsreihe in Konzentrationen von 10^{-5} bis 10^{-3} g/ml untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 6 zusammengefaßt. Die Ausgangskraft der Präparate vor Theophyllinzugabe war bei den drei untersuchten $[K]_e$ nur geringfügig unterschiedlich. Sie nahm bei Erniedrigung der $[K]_e$ von 5,4 auf 4,01 mM etwas zu, und umgekehrt bei Erhöhung der $[K]_e$ auf 8,1 geringfügig ab. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Aus Abb. 6 geht hervor, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin im therapeutischen Bereich auch durch Variation der $[K]_e$ nicht beeinflusst wurde. In diesem Bereich finden sich zwischen den drei Theophyllin-Konzentrationswirkungskurven keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur bei 10^{-3} g/ml Theophyllin ergab sich bei 8,1 mM K^+ ein signifikanter Unterschied gegenüber Normalbedingungen. Da dieser Effekt jedoch erst im toxischen Konzentrationsbereich von Theophyllin auftrat, dürfte ihm beim Zustandekommen des positiv inotropen Effektes von Theophyllin keine Bedeutung zukommen.



x = 4,05; ● = 5,4; ○ = 8,1 mM K⁺

Abb. 6

Wirkung von Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml) bei verschiedenen $[K]_e$ (4,05 - 8,1 mM). Koordinaten wie in Abb. 5. Ausgangskraft (g/g TG): $110,4 \pm 12,1$ (x); $93,6 \pm 9,3$ (●); $86,8 \pm 7,9$ (○). Kontrakturen $K_1 - K_3$ (in % der GV): $11,2 \pm 1,3$ (K₁); $10,4 \pm 2,5$ (K₂); $5,1 \pm 1,3$ (K₃). N = je 10-12. Kumulative Dosierung. * bezeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber den bei 5,4 mM K⁺ gemessenen Werten.

5. Wirkung von Theophyllin nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit Reserpin

Aus den bisher beschriebenen Befunden geht hervor, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin in vielen Punkten derjenigen von Adrenalin ähnlich ist (Einzelheiten s. Diskussion). Andererseits ist bekannt, daß Xanthinderivate wie z.B. Coffein einen - wenn auch geringen - Anteil ihrer positiv inotropen Wirkung durch Freisetzung endogener Katecholamine ausüben (DE GUBAREFF und SLEATOR, 1965). Es wäre also denkbar, daß die oben aufgezeigten Ähnlichkeiten zwischen den positiv inotropen Wirkungen von Theophyllin und Adrenalin zumindest teilweise dadurch zustandekommen, daß Theophyllin endogene Katecholamine freisetzt, und Ähnlichkeiten im Verhalten beider Substanzen nur scheinbar wären. Diese Möglichkeit konnte jedoch durch die nachfolgende Versuchsreihe ausgeschlossen werden.

Meerschweinchen wurden 24 Stunden vor Versuchsbeginn mit jeweils 5 mg/kg i.p. Reserpin (Serpasil^(R) CIBA) vorbehandelt. An jedem Versuchspräparat wurde die erfolgreiche Entleerung der Katecholaminspeicher mit $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml Tyramin getestet. An diesen Präparaten wirkte Tyramin nicht mehr positiv inotrop, während es an Präparaten unbehandelter Tiere eine deutliche Steigerung der Kontraktionskraft hervorrief. Für die Theophyllin-Versuche wurden nur Präparate verwandt, an denen Tyramin ($5 \cdot 10^{-6}$ g/ml) nicht mehr positiv inotrop wirkte. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Tabelle 2 zusammengefaßt. Aus ihr geht hervor, daß die kontraktionskraftsteigernde Wirkung von

Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml) an Präparaten vorbehandelter Tiere im Vergleich zu denen unvorbehandelter Tiere nicht abgenommen hatte. Daraus kann man schließen, daß eine wesentliche Beteiligung von Katecholaminen bei den hier mit Theophyllin erhobenen Befunden ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 2:

Wirkung von Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml; Einwirkungszeit jeweils 5 min) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter Meerschweinchenvorhöfe in normaler Tyrodelösung ohne (A) und mit Reserpinvorbehandlung (B). I = Ausgangskraft ohne Theophyllin in g/g Tg. II = absolute Änderung der Kontraktionskraft gegenüber der Ausgangskraft in Δ g/g Tg. III = Kontraktur in Prozent der Gesamtverkürzung. Kumulative Dosierung. Unterschiede zwischen A und B bei allen Meßgrößen nicht signifikant.

Bedin- gung	N	Theophyllin (g/ml)					
		0	10^{-5}	$3 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}	$3 \cdot 10^{-4}$	10^{-3}
I	A 18	111,1 $\pm$ 13,39					
	B 13	142,9 $\pm$ 14,59					
II	A 18		+12,8 $\pm$ 2,74	+18,3 $\pm$ 3,79	+30,4 $\pm$ 4,48	+40,9 $\pm$ 4,25	+ 1,5 $\pm$ 5,89
	B 13		+21,6 $\pm$ 6,50	+31,7 $\pm$ 7,01	+45,0 $\pm$ 6,59	+54,0 $\pm$ 6,01	-12,9 $\pm$ 8,01
III	A 18						10,2 $\pm$ 1,00
	B 13						11,9 $\pm$ 1,61

10,2 $\pm$ 1,0011,9 $\pm$ 1,61

D. DISKUSSION

=====

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen zu charakterisieren und dadurch weitere Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus dieser Substanz zu erhalten. Dazu wurde geprüft, wie sich die Theophyllinwirkung hinsichtlich ihrer Beeinflußbarkeit durch die extrazelluläre Ca^{++} -, K^+ - und Na^+ -Konzentration verhält. Außerdem sollte ausgeschlossen werden, daß mögliche Parallelen zwischen Theophyllin und Adrenalin auf einer durch Theophyllin verursachten Freisetzung endogener Katecholamine beruhen.

1. Wirkung von Theophyllin in normaler Tyrodelösung

Die Versuche haben gezeigt, daß Theophyllin am isolierten elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhof konzentrationsabhängig positiv inotrop wirkt (Abb. 1). Die Wirkung von Theophyllin begann bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ g/ml und war bei $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml maximal. Bei weiterer Steigerung der Theophyllinkonzentration (ab 10^{-3} g/ml) kam es zu einer deutlichen Wiederabnahme bzw. sogar zu einer negativ inotropen Wirkung ("Wirkungsumkehr"). Dieser charakteristische Verlauf der Theophyllin-Konzentrationswirkungskurve (Anstieg der Kontraktionskraft bis zum Maximum und Wiederabnahme bei supramaximaler Konzentration) wurde am Meerschweinchenvorhof (DE GUBAREFF und SLEATOR, 1965) und am Kaltblüterherzen (SUZUKI, 1962; NAYLER, 1963) bereits für Coffein beschrieben. Die Wirkung einer gegebenen Theophyllinkonzentration in Abhängigkeit von der

Zeit (Abb. 2) war folgendermaßen gekennzeichnet: Einsetzen der kontraktionskraftsteigernden Wirkung unmittelbar nach Substanzzugabe, Erreichen eines Maximums nach etwa 1-2 min und geringfügige Wiederabnahme des Effektes innerhalb von 60 min. Bei toxischen Konzentrationen (ab 10^{-3} g/ml) dagegen wurde eine ausgeprägte Wiederabnahme des Maximaleffektes innerhalb von 5 min beobachtet; diese war bei $3 \cdot 10^{-3}$ g/ml so stark, daß bei Auswertung des Effektes 5 min nach Substanzzugabe ein negativ inotroper Effekt resultierte. Eine derartige negativ inotrope Wirkung von Theophyllin war immer mit dem Auftreten von Kontrakturen verbunden, die den negativ inotropen Effekt toxischer Theophyllinkonzentrationen also teilweise erklären können.

Vergleicht man diese mit Theophyllin gewonnenen Versuchsergebnisse mit solchen, die unter ähnlichen Bedingungen mit Adrenalin erhalten wurden (z.B. REUTER, 1965; REITER und SCHÖBER, 1965; MEINERTZ und SCHOLZ, 1969; BECHTOLD, 1971), so ergibt sich folgendes Bild: Ähnlichkeiten zwischen Theophyllin und Adrenalin bestehen im therapeutischen Konzentrationsbereich. Die positiv inotrope Wirkung beider Substanzen setzt unmittelbar nach Substanzzugabe ein und erreicht ihr Maximum innerhalb von 1-2 min. Allerdings bleibt der Adrenalineffekt auch bei hohen Konzentrationen konstant, während die Theophyllinwirkung geringfügig wieder abnimmt. Qualitative Wirkungsunterschiede zwischen beiden Substanzen zeigen sich jedoch bei toxischen Konzentrationen. Während sich Theophyllin ähnlich verhält wie Herzglykoside, die bei supramaximaler Dosierung ebenfalls Kontrakturen hervorrufen (s. Übersicht LEE und KLAUS, 1971), äußern

sich toxische Wirkungen von Adrenalin vor allem in Arrhythmien (BECHTOLD, 1971). Effekte wie Wirkungsumkehr oder Kontraktur werden bei dieser Substanz auch in hohen Konzentrationen in der Regel nicht beobachtet (vgl. REUTER, 1965; REITER und SCHÜBER, 1965).

2. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$

Die Versuche über die Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[Ca]_e$ können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Bei normaler und erniedrigter $[Ca]_e$ (0,45; 0,9 mM) bewirkte Theophyllin eine Steigerung der Kontraktionskraft. Bei erhöhter $[Ca]_e$ (3,6; 7,2 mM) dagegen wirkte Theophyllin nicht mehr positiv bzw. negativ inotrop. Negativ inotrope Effekte waren mit dem Auftreten von Kontrakturen verbunden. Bei erhöhter $[Ca]_e$ wurden toxische Theophyllineffekte schon bei Substanzkonzentrationen beobachtet, die unter Normalbedingungen (1,8 mM Ca^{++}) ausschließlich therapeutische Wirkungen hervorriefen. Andererseits traten toxische Effekte nach Theophyllin bei erniedrigter $[Ca]_e$ erst bei höheren Substanzkonzentrationen auf. Diese Befunde entsprechen denjenigen, die von DE GUBAREFF und SLEATOR (1965) am gleichen Präparat mit Coffein erhoben wurden.

Wie aus Abbildung 3 B hervorgeht, war die absolute Zunahme der Kontraktionskraft nach Theophyllin im Bereich zwischen 0,45 und 1,8 mM Ca^{++} etwa gleich groß, d.h. die Ca^{++} -Konzentrationswirkungskurve wurde unter diesen Bedingungen durch Theophyllin parallel nach links verschoben. Eine ganz ähnliche Abhängigkeit der positiv inotropen Adrenalinwirkung von der $[Ca]_e$ - d.h. eine Linksverschiebung der

Ca^{++} -Konzentrationswirkungskurve - wurde von REITER und SCHÖBER (1965) am Meerschweinchenpapillarmuskel beschrieben.

Auch hinsichtlich der Beeinflußbarkeit durch die $[\text{Ca}]_e$ gleichen sich also die inotropen Effekte von Adrenalin und Theophyllin. Unterschiede dagegen finden sich wieder nur im toxischen Wirkungsbereich. Während Theophyllin hier negativ inotrop wirksam ist bzw. Kontrakturen hervorruft, steigert Adrenalin auch bei hohen $[\text{Ca}]_e$ noch die Kontraktionskraft und ruft keine Kontrakturen hervor (REITER und SCHÖBER, 1965).

3. Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[\text{Na}]_e$ und der $[\text{K}]_e$

Das Ergebnis der Versuche über die Abhängigkeit der Theophyllinwirkung von der $[\text{Na}]_e$ und der $[\text{K}]_e$ kann folgendermaßen zusammengefaßt werden (Abbildung 5 und 6): Die positiv inotrope Theophyllinwirkung wird durch Erniedrigung der $[\text{Na}]_e$ auf 50% bei konstant gehaltenem $[\text{Ca}]_e/[\text{Na}]_e^2$ - Verhältnis nicht abgeschwächt. Auch hierin gleichen sich Theophyllin und Adrenalin. Denn im Gegensatz zu den Herzglykosiden (REITER, 1963; TALBOT, 1968) wird auch die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin durch eine Erniedrigung der $[\text{Na}]_e$ nicht beeinflusst (REITER und SCHÖBER, 1965).

Aus Abbildung 6 geht hervor, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin im therapeutischen Bereich durch Variation der $[\text{K}]_e$ zwischen 4,05 und 8,1 mM nicht verändert wird. Auch in diesem Punkt verhält sich die kontraktionskraftsteigernde Wirkung von Theophyllin ähnlich wie die von Adrenalin, die ebenfalls durch

eine Variation der $[K]_e$ nicht beeinflußt wird. Andererseits besteht auch in diesem Punkt ein deutlicher Unterschied zur Wirkung der Herzglykoside, die durch eine Erniedrigung bzw. Erhöhung der $[K]_e$ verstärkt bzw. vermindert wird (REITER et al., 1966).

4. Wirkung von Theophyllin nach Vorbehandlung mit Reserpin

Die bisher besprochenen Ergebnisse zeigen, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin in vielen Punkten derjenigen von Adrenalin ähnlich ist. Andererseits ist von verschiedenen Autoren diskutiert worden, ob Xanthinderivate ihre positiv inotrope Wirkung überwiegend als indirekte Sympathomimetika, d.h. durch Freisetzung endogener Katecholamine ausüben. So fanden DE GUBAREFF und SLEATOR (1965) an isolierten Vorhofspräparaten von Meerschweinchen, deren Katecholaminspeicher durch Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin entleert worden waren, eine Abnahme des kontraktionskraftsteigernden Effektes von Coffein um 11-16% gegenüber dem von Präparaten unvorbehandelter Tiere.

In der vorliegenden Arbeit konnte - wie Tabelle 2 zeigt - ausgeschlossen werden, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch eine Freisetzung endogener Katecholamine zustande kommt. Daher darf man schließen, daß die beschriebenen Parallelen im Verhalten von Theophyllin und Adrenalin nicht auf einer durch Theophyllin verursachten Freisetzung endogener Katecholamine beruhen.

Zusammenfassend haben die vorliegenden Befunde also ergeben, daß die Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen direkter Natur ist

und daß sie im therapeutischen Konzentrationsbereich zahlreiche Parallelen zur Adrenalinwirkung aufweist. Die Befunde stellen damit neben der in der Einleitung erwähnten gleichartigen Beeinflussbarkeit der inotropen Wirkung beider Substanzen durch Mn^{++} -Ionen weitere Hinweise dafür dar, daß ähnliche Wirkungsmechanismen beim Zustandekommen der positiv inotropen Wirkung beider Substanzen von Bedeutung sind. Diese Hypothese wird durch eine Reihe weiterer experimenteller Befunde gestützt.

In Untersuchungen über die Wirkung von Theophyllin auf den zellulären ^{45}Ca -Umsatz von Meerschweinchenvorhöfen konnte gezeigt werden (SCHOLZ, 1971a), daß Theophyllin eine schnellere Markierbarkeit zellulärer Ca^{++} bei gleichbleibender endgültiger Austauschbarkeit bewirkte. Daraus und aus dem ebenfalls durch Theophyllin gesteigerten ^{45}Ca -Efflux war geschlossen worden, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch eine Zunahme des Ca -Austausches durch die Zellmembran zustandekommt. Theophyllin verhält sich damit auch hinsichtlich des ^{45}Ca -Stoffwechsels qualitativ wie Adrenalin, das ebenfalls den ^{45}Ca -Umsatz schlagender Meerschweinchenvorhöfe beschleunigt (REUTER, 1965; REUTER und WOLLERT, 1967).

Eine weitere experimentelle Stütze erhält die Hypothese, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin - ähnlich wie die von Adrenalin - überwiegend auf einer Steigerung des Ca^{++} -Einstroms während der Erregung beruht, durch Untersuchungen mit elektrophysiologischer Methodik. In diesen Untersuchungen (SCHOLZ, 1971b), in denen der Ca^{++} -Strom in Form von Ca^{++} -abhängigen Membranpotential-

änderungen (Depolarisationen) gemessen wurde, konnte gezeigt werden, daß Theophyllin den Ca -Einstrom während der Erregung und parallel dazu die Kontraktionskraft des Herzmuskels verstärkt. Eine ganz ähnliche Steigerung dieses Ca^{++} -Einwärtsstroms während des einzelnen Erregungsablaufes durch Adrenalin ist von REUTER (1967) und VASSORT et al. (1969) nachgewiesen worden.

Insgesamt gesehen sprechen die hier erhobenen Ergebnisse gemeinsam mit den obengenannten Befunden der Literatur also dafür, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin im therapeutischen Konzentrationsbereich auf einem ähnlichen Wirkungsmechanismus wie diejenige der Katecholamine beruht, nämlich auf einer Steigerung des Ca^{++} -Einstroms während der Erregung.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch gereizter (3 Hz) linker Meerschweinchenvorhöfe wurde vor und 5 Minuten nach Gabe von Theophyllin untersucht. In normaler Tyrodelösung (1,8 mM Ca^{++}) wirkte Theophyllin konzentrationsabhängig positiv inotrop. Diese Wirkung begann bei einer Konzentration von 10^{-5} g/ml und war bei $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml maximal. Höhere Konzentrationen führten zu Kontrakturen und zu einer Abnahme der Kontraktionskraft (Abb. 1). Theophyllinkonzentrationen, die zu Kontrakturen führten, wurden als "toxische", solche mit ausschließlich positiv inotroper Wirkung als "therapeutische" Konzentrationen bezeichnet.

Der positiv inotrope Effekt von Theophyllin begann unmittelbar nach Substanzzugabe, war nach etwa 1-2 Minuten maximal und nahm innerhalb von 60 Minuten geringfügig wieder ab (Abb. 2). Diese Wiederabnahme der Kontraktionskraft war bei toxischen Theophyllinkonzentrationen deutlich stärker ausgeprägt als bei therapeutischen.

Die inotrope Wirkung von Theophyllin war von der $[\text{Ca}]_e$ abhängig (Abb. 3 u. 4). Eine Steigerung der Kontraktionskraft fand sich bei normaler und bei verminderter (0,45; 0,9 mM) $[\text{Ca}]_e$. Die Stärke des Theophyllineffektes war bei diesen Ca^{++} -Konzentrationen bei absoluter Auswertung (Δ g/g TG) etwa gleich groß, bei relativer Auswertung (Änderung der Kontraktionskraft nach Theophyllin in % der Kontrollen) bei 0,45 und 0,9 mM Ca^{++} größer als bei 1,8 mM Ca^{++} . Bei 3,6 und 7,2 mM Ca^{++} hatten niedrige Theophyllinkonzentrationen

keinen Effekt auf die Kontraktionskraft, höhere Konzentrationen dagegen verminderten die Kontraktionskraft und führten zu Kontrakturen.

Eine Verminderung der $[Na]_e$ von 149,2 auf 74,6 mM (Abb. 5) bewirkte bei gleichem Verhältnis $[Ca]_e/[Na]_e^2$ keine Abschwächung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin. Eine Verminderung der $[K]_e$ von 5,4 auf 4,05 mM (Abb. 6) rief keine Steigerung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin hervor. Andererseits war die kontraktionskraftsteigernde Wirkung von Theophyllin in Anwesenheit von 8,1 mM K^+ nicht vermindert. Die Wirkung von Theophyllin (10^{-5} - 10^{-3} g/ml) wurde außerdem an Präparaten von Tieren geprüft, deren Katecholaminspeicher durch Vorbehandlung mit Reserpin entleert worden waren. Es zeigte sich, daß der positiv inotrope Effekt von Theophyllin an den Vorhöfen dieser Tiere im Vergleich zu den Vorhofspräparaten unvorbehandelter Tiere nicht abgenommen hatte (Tab. 2). Eine wesentliche Beteiligung von Katecholaminen beim Zustandekommen der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin kann danach ausgeschlossen werden.

Aus den vorgelegten Ergebnissen wird geschlossen, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin im therapeutischen Konzentrationsbereich in vielen Punkten derjenigen von Adrenalin ähnlich ist, die auf einer Zunahme des Ca^{++} -Einstroms während des Aktionspotentials beruht.

F. LITERATURVERZEICHNIS

=====

BECHTOLD, H.:

Über die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin und Adrenalin an Vorhöfen und Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens bei Normaltemperatur und Hypothermie.

Inauguraldissertation (Mainz 1971)

BECHTOLD, H. and H. SCHOLZ:

The influence of changes in temperature on the inotropic actions of theophylline and adrenaline in mammalian cardiac muscle.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 270 (Suppl.), R 7 (1971)

CORABOEUF, E. et G. VASSORT:

Effets de la tétrodotoxine, du tétraéthylammonium et du manganèse sur l'activité du myocarde de Rat et de Cobaye.

C.R.Acad.Sci.Paris 264, 1072-1075 (1967)

GUBAREFF, T. de and W. SLEATOR, jr.:

Effects of caffeine on mammalian atrial muscle, and its interaction with adenosine and calcium.

J.Pharmacol.exp.Ther. 148, 202-214 (1965)

HAGIWARA, S. and S. NAKAJIMA:

Differences in Na and Ca spikes as examined by application of tetrodotoxin, procaine, and manganese ions.

J.gen.Physiol. 49, 793-806 (1966)

KUKOVETZ, W.R. und G. PÖCH:

Zum Mechanismus der Herzwirkung von Methylxanthinen.

In: Coffein und andere Methylxanthine.

Ed. F. Heim u. H.P. Ammon. S. 91-108. Stuttgart - New York:

Schattauer Verlag (1969)

LEE, K.S. and W. KLAUS:

The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides.

Pharmacol.Rev. 23, 193-261 (1971)

MEINERTZ, T. und H. SCHOLZ:

Über den Einfluß von Mangan-Ionen auf die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, Theophyllin und Digitoxigenin an isolierten MeerschweinchenVorhöfen.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak. 265, 131-148 (1969)

NAYLER, W.G.:

The effect of caffeine on cardiac contractile activity and radiocalcium movement.

Amer.J.Physiol. 204, 969-974 (1963)

NAYLER, W.G.:

Calcium and other divalent ions in contraction of cardiac muscle.

In: Muscle. Ed. Paul, W.M., E.E. Daniel, C.M. Kay and G. Monckton. S. 167-184. London: Pergamon Press (1965)

NAYLER, W.G.:

Calcium exchange in cardiac muscle: A basic mechanism of drug action.

Amer.Heart J. 73, 379-394 (1967)

NAYLER, W.G. and J.R. HASKER:

Effect of caffeine on calcium in subcellular fractions of cardiac muscle.

Amer.J.Physiol. 211, 950-954 (1966)

PRETORIUS, P.J., W.G. POHL, Ch.S. SMITHEN and G. INESI:

Structural and functional characterization of dog heart microsomes.

Circulat.Res. 25, 487-499 (1969)

PRICE, J.M. and W.G. NAYLER:

Effect of hypothermia on the response of isolated rat myocardium to xanthine derivatives.

Arch.int.Pharmacodyn. 166, 390-397 (1967)

REITER, M.:

Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glykosidwirkung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 245, 487-499 (1963)

REITER, M. und H.G. SCHÜBER:

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung auf den Meerschweinchen-Papillarmuskel bei Variation der äußeren Calcium- und Natriumkonzentration.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 250, 9-20 (1965)

REITER, M., F.J. STICKEL and S. WEBER:

The influence of the extracellular potassium concentration on the glycoside effects upon contractile force and action potential duration of the guinea-pig papillary muscle.

Experientia (Basel) 22, 665-666 (1966)

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 251, 401-412 (1965)

REUTER, H.:

The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration.

J.Physiol. (Lond.) 192, 479-492 (1967)

REUTER, H. und U. WOLLERT:

Über die Wirkung verschiedener sympathomimetischer Amine auf Kontraktionskraft und ^{45}Ca -Aufnahme isolierter Meerschweinchen-vorhöfe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 258, 288-296 (1967)

ROUGIER, O., G. VASSORT, D. GARNIER, Y.M. GARGOUIL et E. CORABOEUF:

Données nouvelles concernant le rôle des ions Na^+ et Ca^{++} sur les propriétés électrophysiologiques des membranes cardiaque; existence d'un canal lent.

C.R.Acad.Sci. (Paris) 266, 802-805 (1968)

ROUGIER, O., G. VASSORT, D. GARNIER, Y.M. GARGOUIL and E. CORABOEUF:

Existence and role of slow inward current during the frog atrial action potential.

Pflügers Arch. 308, 91-110 (1969)

SCHOLZ, H.:

Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen. II. Wirkung von Theophyllin auf Aufnahme und Abgabe von ^{45}Ca .

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 271, 396-409 (1971 a)

SCHOLZ, H.:

Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen. III. Wirkung von Theophyllin auf Kontraktion und Ca-abhängige Membranpotentialänderungen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 271, 410-429 (1971 b)

STRUBELT, O., J. STEFFEN und U. STUTZ:

Der Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf die chronotropen und einige metabolische Wirkungen von Theophyllin und Coffein.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 267, 135-154 (1970)

SUZUKI, K.:

Studies on the mechanism of excitation-contraction coupling in cardiac muscle, with special reference to the caffeine contracture.

Jap.J.Physiol. 12, 186-199 (1962)

TALBOT, M.S.:

Sodium dependence of the rate of onset of the ouabain-induced positive inotropic effect on cardiac muscle.

Nature (Lond.) 219, 1053-1054 (1968)

WEBER, A.:

The mechanism of the action of caffeine on sarcoplasmic reticulum.

J.gen.Physiol. 52, 760-772 (1968)

WEBER, A. and R. HERZ:

The relationship between caffeine contracture of intact muscle and the effect of caffeine on reticulum.

J.gen.Physiol. 52, 750-759 (1968)

Für die freundliche Hilfe und die Ratschläge bei der Durchführung der Versuche möchte ich Frau G. Alexander und Frau K. Schwaab meinen besten Dank aussprechen. Ebenso danke ich Frau Hella Steinbrunn für die Anfertigung der Photographien und meinem Mann für die Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Am 1.8.1944 wurde ich als Kind des Dipl.Ing. George de Yazikof und seiner Ehefrau Margarethe geb. Baum in Nizza/Frankreich geboren. Den Besuch der Ecole Internationale in Genf und des Institut St. Dominique Freiburg/Schweiz schloß ich mit dem Baccalauréat der Universität von Aix-Marseille ab.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich in Mainz mit dem Studium der Zahnmedizin. Nach Bestehen der naturwissenschaftlichen Vorprüfung (28.7.1966) wechselte ich zum Studium der Medizin und legte am 2.10.1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 20.7.1973 bestand ich in Mainz die ärztliche Prüfung.

In der Folge arbeitete ich als Medizinalassistentin an der Kinder- und Chirurgischen Klinik der Universität Mainz. Seit dem 12.8.1971 bin ich mit Dr. Thomas Meinertz verheiratet.

